Blutuntersuchungen

an

mit Tuberculin behandelten Tuberculösen.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 31. Juli 1891

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Hans Bischoff

aus Neu-Schönefeld bei Leipzig.

OPPONENTEN:

Hr. Dd. med. Karl Christel.
- Dd. med. Rudolf Grässner.
- Cand. med. Wilhelm Mixius.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstrasse 158.

Seinen teuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Als im vorigen Herbste und Winter in den inneren Kliniken die Behandlung der Tuberculose mit dem Kochschen Mittel im Mittelpunkte des Interesses stand, wurde ich von Herrn Stabsarzt Dr. Grawitz, mit dem ich Gelegenheit hatte, auf der Abteilung des Herrn Geheimen Medizinalrates Prof. Dr. Gerhardt die Einwirkung des Tuberculins auf den Organismus von Phthisikern zu beobachten, veranlasst zu untersuchen, ob dieses Mittel, welches eine so starke Revolution im Körper hervorruft, auch auf die Beschaffenheit des Blutes eine Einwirkung habe. Ich habe daher mit der gütigen Erlaubnis des Herrn Geheimen Medizinalrates Prof. Dr. Gerhardt auf dessen Abteilung das Blut von Phthisikern und solchen, die nicht tuberculös waren, von Leuten, die mit Kochschen Injektionen behandelt wurden, und anderen, die nicht gespritzt wurden, von reagierenden und nicht reagierenden Phthisikern untersucht.

Was zunächst das einfache numerische Verhältnis der Blutkörperchen betrifft, so fand ich, dass das Blut bei Phthisikern immer, vornehmlich aber, wenn sie fieberten, sehr dick ist: ich zählte einmal bei einem Manne 6 Millionen roter Blutkörperchen in 1 cbmm und selbst bei sehr anämischen und blassen Weibern immer gegen 5 Millionen roter Blutkörperchen; ferner fand ich, dass die farblosen Elemente bei gespritzten Phthisikern

ebenfalls vermehrt waren, und zwar sowohl absolut wie auch relativ, eine Vermehrung, welche vornehmlich die polynucleären Elemente betraf, so dass die farblosen zu den roten Blutkörperchen fast stets in einem Verhältnis von 1 : 130—150 standen, was, wenn man bedenkt, dass die roten Blutkörperchen vermehrt sind, wohl immer schon als eine nicht unbeträchtliche Leukocytose betrachtet werden darf.

Wenn sich jemand daran macht, Blutkörperchen zu zählen, so wird er immer finden, dass der Thoma-Zeisssche Zählapparat wohl für das Zählen der roten Blutkörperchen genügende Sicherheit bietet; aber für das Zählen der farblosen Elemente ist das in Quadrate geteilte Feld viel zu klein. Allein diesem Übelstande lässt sich leicht und sehr bequem begegnen, da man ja unschwer das mikroskopische Gesichtsfeld berechnen kann. Wählt man nämlich bei einem Mikroskope aus dem Zeissschen Institute in Jena zu einem Objektiv D ein schwaches Ocular, z. B. 2, so kann man den Tubus so weit ausziehen, dass der Durchmesser des Gesichtsfeldes die Länge von $11^1/_2$ kleinen Quadratseiten des Zählapparates hat, und dann erhält man ein Gesichtsfeld, welches nach der Formel: „Inhalt des Kreises $= r^2 \pi''$ einen Inhalt von ungefähr 100 kleinen Quadraten hat. Nun ist es sehr leicht, bei seitlichem Verschieben des Zählapparates eine grosse Anzahl von Gesichtsfeldern zu mustern, zumal wenn man die Vorsorge getroffen hat, mit einer schwachen Gentianaviolettlösung oder einer anderen Farbmischung in physiologischer Kochsalzlösung, welche jedoch filtriert sein müssen, um Niederschläge zu vermeiden, statt mit reiner physiologischer Kochsalzlösung das Blut zu verdünnen. Habe ich also das Blut, wie man es gewöhnlich thut, hundertfach verdünnt, so brauche

ich den Mittelwert für die weissen Blutkörperchen in einem Gesichtsfelde nur mit 4000 zu multiplizieren, um die absolute Zahl der weissen Blutkörperchen in 1 cbmm zu erhalten. Diese Art des Färbens der weissen Blutkörperchen hat auch vor dem Sichtbarmachen durch Zusatz verdünnter Essigsäure einen Vorteil, indem sie ermöglicht, aus einem Präparate rote und weisse Blutkörperchen zu zählen, was eine bedeutende Zeitersparnis ist. So lassen sich also eine grosse Anzahl Gesichtsfelder leicht durchsuchen, und da man ein viel grösseres Feld berücksichtigt, erhält man eine bedeutend grössere Genauigkeit, als wenn man nur die graduierten Stellen mustert.

Nachdem ich so wiederholt gefunden hatte, dass bei Phthisikern, welche auf das Tuberculin reagierten, eine Leukocytose besteht, handelte es sich darum, an gefärbten Präparaten die genauere Beschaffenheit des Blutes zu eruieren. Ehe ich jedoch die Befunde mitteile, will ich kurz über die Anfertigung dieser Präparate sprechen, wofür schon Ehrlich und dessen Schüler die wichtigsten Vorschriften gegeben haben, und in kurzen Worten die histologische Beschaffenheit der weissen Elemente im Blute besprechen.

Zum Herstellen von Trockenpräparaten verwendet man zweckmässig möglichst dünne Deckgläschen, etwa 0,1 mm dick, welche vor dem Gebrauch gut mit Alkohol zu reinigen sind. Das Blut wird wohl am zweckmässigsten aus dem Ohrläppchen, nicht der Fingerspitze entnommen, weil sich dieses, da es keine Falten hat, bedeutend leichter reinigen lässt als die Fingerkuppe, die Configuration desselben das Entnehmen des Blutes sehr erleichtert, der Patient nicht das Hervorquellen des Blutes sieht und der Untersucher bei der Manipulation

die Hand auf die Schulter des betreffenden Patienten stützen kann, so dass er sehr sicher zu hantieren vermag. Es ist absolut nötig, dass das Ohr vollkommen rein und trocken gemacht wird, und dies lässt sich leicht durch starkes Abreiben mit Alkohol und Äther erreichen. Nachdem das Ohr gut gereinigt ist, wird mit einer Lanzette eingestochen und ein Tröpfchen Blut etwa von der Grösse eines Stecknadelknopfes auf ein Deckgläschen gebracht, darauf ein anderes gelegt und dieselben auseinandergezogen, wenn das Blut sich bis zum Rande des Gläschens ausgebreitet hat. Quillt das Blut aus der Wunde zu langsam hervor, wische man darüber, oder mache eine neue, vermeide jedoch, das Austreten des Blutes durch Drücken zu beschleunigen. Da Versuche ergaben, dass das Blut, wenn es auf einen kalten Objektträger kommt, schnell verändert wird (es bilden die roten Blutkörperchen schon nach 15 Sek. am Rande Stechapfelformen), so ist es gut, die Deckgläschen anzuwärmen, dann erhält sich das Blut 1 bis 2 Minuten unverändert. Da ferner die Feuchtigkeit, welche stets am Finger des Untersuchers haftet, ebenfalls das Bilden von Stechapfelformen und anderer Missstaltungen begünstigt, müssen die Deckgläschen mit Pincetten gefasst und auseinandergezogen werden. Dies gelingt bei einiger Übung ganz leicht, wenn man die sog. Knie- oder Lappenpincetten benutzt, wie sie bei Klönne u. Müller zu kaufen sind.

Nachdem die unter diesen Cautelen gewonnenen Präparate lufttrocken geworden waren, wurden sie auf einer Kupferplatte 1 bis 2 Stunden bei 120—160° erwärmt, um sie zu fixieren. Diese Temperatur ist leicht herzustellen. Ich nahm eine Platte, welche etwa 1 dm breit und 3 dm lang war, und stellte unter das eine

Ende einen Bunsenbrenner. Nach 15 Min. ist anzunehmen, dass die Temperatur der Platte konstant ist. Ich zog nun einen befeuchteten Glasstab vom kalten Ende her über die Platte und bestimmte so, wo der Siedepunkt war. Von dort aus legte ich nach dem Brenner zu 4 Präparate. Verfährt man so, so darf man sicher erwarten, dass von den 4 Präparaten immer wenigstens eins gut wird.

Ehe wir nun auf die Färbung der so gewonnenen Präparate eingehen können, müssen hier die Resultate der für die heutigen Blutuntersuchungen grundlegenden Arbeiten Ehrlichs und dessen Schüler dargethan werden. Ehrlich[1]) fand, dass in den weissen Blutkörperchen verschiedenartige Einschlüsse vorhanden sind, welche als Produkte der Zellen aufzufassen sind, und die durch ihr Verhalten gegen gewisse Farbstoffgruppen charakterisiert werden, dass in einer Zelle nie Körnungen differenter Art vorhanden sind, dass aber die Zellen, in denen eine besondere Körnung auftritt, morphologisch sehr verschieden sein können. Hierdurch wurde Ehrlich veranlasst, Elemente, welche morphologisch sehr verschieden sind, als zusammengehörig anzusehen und die weissen Blutkörperchen nach ihren spezifischen Granulationen in 5 verschiedene Gruppen einzuteilen. Dieses sind

1. Die α- oder eosinophile Granulation. Sie ist grobkörnig, dicht angeordnet, stark glänzend und färbt sich intensiv in sauren Farbstoffen, weswegen sie auch oxy- oder acidophile Granulation genannt wird.

2. Die β-Granulation. Sie ist eine feine Körnung von rundlicher Form, in sauren und basischen Farbstoffen tingibel (amphophil), sie kommt vor im Knochen-

---

[1]) Schwarze, Über eosinophile Zellen. Inaug.-Diss. Berlin 1880.

mark und vielen Leukocyten des Kaninchens und Meerschweinchens.

3. Die γ- oder Mastzellen-Granulation. Sie ist in basischen Anilinfarbstoffen tingibel (basophil), wenig lichtglänzend, bei niederen Tieren bildet sie im Blute einen konstanten Befund, beim Menschen scheint sie unter normalen Verhältnissen fast ganz zu fehlen und tritt nach Ehrlich nur bei leukämischen Prozessen auf.

4. Die δ-Granulation. Sie ist ebenfalls basophil, aber feiner als die γ-Granulation, sie findet sich vornehmlich in den grossen mononucleären Zellen.

5. Die ε- oder neutrophile Granulation. Diese färbt sich nur in neutralen Farbstoffen, sie ist am häufigsten und erfüllt die polynucleären Elemente des Menschenblutes.

Dies sind etwa die Ergebnisse der Ehrlichschen Versuche.

Was nun die Farbstoffe betrifft, mit denen die Blutpräparate zu tingieren sind, so werden saure, basische und neutrale unterschieden. Für die sauren Farbstoffe giebt Schwarze in der genannten Arbeit eine Einteilung, welche auf den Ergebnissen bei der Differentialfärbung beruht; zu ihnen gehören von den am meisten gebräuchlichen Farbstoffen Eosin, Aurantia, Rosanilin oder Säurefuchsin, Malachitgrün, Orange, Methylviolett und das Haematoxylin. Durch Verbindung mehrerer saurer Farbstoffe wurden zwei von den bei meinen Untersuchungen angewandten Farbmischungen hergestellt: die Eosin-Haematoxylin-Mischung und die Eosin-Nigrosin (od. Indulin)-Aurantia-Glycerinlösung.

Zu den basischen Farbstoffen gehören: Scharlach, Methylgrün, Metylenblau.

Neutrale Farblösungen erhält man durch Mischen

von sauren und basischen Farbstoffen, von ihnen macht Ehrlich folgende Angaben[2]):

„Ganz charakteristisch ist es für neutrale Farbkörper, dass sie die Körnung der Leukocyten, die ich als die neutrophile bezeichnet habe, und die sich weder in sauren noch in basischen Farbstoffen tingieren, auf das lebhafteste anfärben. In einer früheren Publikation habe ich ein Gemisch von Metylenblau und Säurefuchsin für diese Zwecke empfohlen; in neurer Zeit wende ich jedoch ein Gemenge an, das zwei saure Farbkörper, das rosanilinsulfosaure Natron (Säurefuchsin) urd Orange G, die Sulfosäure eines Azokörpers, neben einem basischen, dem krystallisierten Methylgrün, enthält. Ich menge 125 ccm der gesättigten wässerigen Orangelösung mit einer ebenfalls gesättigten 20proc. Alkohol enthaltenden Säurefuchsinlösung, füge 75 ccm absol. Alkohol und dann allmählich unter Umschütteln 125 ccm einer gesättigten wässrigen Methylgrünlösung hinzu. Die Lösung ist unmittelbar nach ihrer Bereitung nicht verwendbar, da sich noch innerhalb der ersten Tage Niederschläge bilden, die sich auf den Präparaten fixieren und deren Untersuchung erschweren, resp. unmöglich machen. Man ist daher gezwungen, die Lösung längere Zeit stehen zu lassen; es scheidet sich dann der gebildete Niederschlag zu einem Teil am Boden oder an der Wand der Gefässe ab, während er zum anderen Teile die Oberfläche der Flüssigkeit als eigentümlich glänzende Haut überzieht. Filtrieren nützt hier wenig, da dasselbe einerseits die Zusammensetzung der Farbe ändert und andererseits das einmal erlangte Gleichgewicht der Lösung stört und so neue Niederschläge hervorbringt. Folgender kleiner

---

[2]) Charité-Annalen, 1884, IX p. 110.

Kunstgriff führt dagegen zu einer klaren, zum Färben geeigneten Flüssigkeit. Man führt eine Pipette in die Mitte der Flüssigkeit und entnimmt dann so beliebige niederschlagsfreie Quantitäten. Pipette und Farbegefässe müssen absolut trocken sein, da Anwesenheit von Wasser die homogene Lösung wieder trübt."

Wenn man auch bei dieser Lösung bei der Anfertigung der Präparate sehr exact verfahren muss, so wird doch die Mühe reichlich vergolten; ich glaube nicht zu übertreiben, wenn ich sage, es sind die schönsten mikroskopischen Bilder, die mit dieser Lösung erzielt werden. Das Hämoglobin erscheint in guten Präparaten orange, etwa vorhandene Kerne der roten Blutkörperchen sind stark glänzend und grün gefärbt, grün mit einem Stich ins Blaue sind ferner die Kerne der weissen Blutkörperchen, die neutrophile Körnung erscheint violett und die eosinophile, mit deren Beurteilung man gerade bei dieser Farbmischung sehr vorsichtig sein muss, führt eine braunrote Farbe mit einer Nuance ins Blaue. Wenn also hier auch nicht die charakteristische eosine Färbung auftritt, so ist es für einen geübteren Untersucher doch leicht, die eosinophile Granulation sicher zu erkennen; es unterstützt dabei hauptsächlich die grobe Form der Körnung und die charakteristische Anhäufung in Morulaform.

Diese Farbmischung bietet neben dem Umstande, dass sie so vieles leicht erkennen lässt, noch die Annehmlichkeit, dass die Präparate in ihr nur 10 bis 15 Minuten gefärbt zu werden brauchen. Darauf werden sie, was für alle Präparate gilt, in strömendem Wasser 1 bis 2 Minuten abgespült, lufttrocken gemacht und in Canadabalsam eingebettet.

Lange nicht so schöne Bilder wie mit der Ehrlich-

schen neutrophilen Mischung erhält man mit den zwei anderen schon erwähnten Farbmischungen. Die Eosin-Haematoxylin-Lösung stellt man dar, indem man zuerst 2 gr Haemotoxylin in 100 gr absol. Alkohol löst, und zwar muss man in den ersten 4 Wochen die Flasche offen stehen lassen und öfter umschütteln, darauf lässt man die Lösung noch etwa 2 Monate in geschlossener Flasche stehen. Dann setzt man 100 gr Aqua dest. und 100 gr Glycerin hinzu und Alaun so viel, bis sich ein deutlicher Bodensatz bildet. Nun lässt man die Lösung wieder stehen. Nach etwa 2 Monaten kommen 10 gr Acid. acet. glac. hinzu und nach abermals 4 Wochen Eosin. crystal. etwa 0,5 gr. Darauf wird die Mischung stark durchgeschüttelt, damit sich das Eosin gut löst, und bleibt dann noch längere Zeit stehen, so dass man nach etwa 9 Monaten eine excellente Mischung hat.

Diese Lösung dient hauptsächlich zur Demonstrierung eosinophiler Zellen, welche glänzend hellrot erscheinen, das Haemoglobin erscheint rot, jedoch dunkler und nicht glänzend, die Kerne der weissen Blutkörperchen sind blau. Die Präparate müssen in dieser Mischung 24 Stunden liegen.

Nun ist noch die letzte der von mir angewandten Farblösungen zu erwähnen, die Eosin-Nigrosin-Aurantia-Glycerin-Lösung; sie wird auf folgende Weise gewonnen:

2,0 Aurantia, 3,0 Eosin crystal., 5,0 wasserlösliches Nigrosin, welches auch durch Indulin ersetzt werden kann, werden in einer Reibschale mit 40 bis 45 gr wasserfreien Glycerins auf einem Sandbade von 80 bis 90° gut mehrere Stunden verrieben, dann wird die Mischung heiss in eine Flasche mit weitem Halse mittels Spatels übertragen, die Flasche in ein Wasser-

bad von 60° mehrere Tage gebracht und während der Zeit häufig geschüttelt. So erhält man im Verlaufe von einer Woche eine gute Mischung, welche das Haemoglobin orange, die eosinophile Körnung hellrot, die Kerne der weissen Blutkörperchen dunkelblau färbt. Die Präparate müssen in dieser Lösung 48 Stunden liegen.

Alle diese drei Mischungen sind vorteilhaft zu verwenden, für klinische Demonstrationen jedoch ist wohl besonders die neutrophile Lösung zu empfehlen, weil mit ihr mehr zu erkennen ist als mit den anderen, und weil die Anfertigung solcher Präparate am schnellsten geht; denn zur einfachen Orientierung genügt es schon, ein Präparat, nachdem es lufttrocken geworden ist, 6 bis 10 mal durch die Flamme zu ziehen und dann 10 bis 15 Minuten zu färben, so dass man schon in 30 Minuten wenn auch nicht ideale, so doch brauchbare und instructive Präparate herstellen kann.

Nachdem jetzt dargethan ist, in welcher Weise die Präparate hergestellt wurden, will ich nunmehr die Resultate der Untersuchungen mitteilen. Dabei sei es mir vergönnt, die Krankengeschichten der einzelnen Patienten nur flüchtig zu berühren, da dieselben von Herrn Stabsarzt Dr. Grawitz in den diesjährigen Charité-Annalen, welche jetzt gerade im Erscheinen sind, mitgeteilt werden.

Die erste Patientin, bei der Blutuntersuchungen angestellt wurden, war ein Mädchen von 16 Jahren, A. Teichert, sie war als Kind scrofulös gewesen, zur Zeit waren Drüsenschwellungen nicht nachweisbar, sie war wegen chlorotischer Beschwerden ins Krankenhaus gekommen. Bei einer genaueren Untersuchung wurde über der linken Lungenspitze eine leichte Dämpfung gefunden, und darauf fussend wurde eine Probeinjektion vorgenommen, obwohl bis dahin niemals Auswurf vor-

handen gewesen war, T. B. also nicht nachgewiesen werden konnten. Bei dieser Patientin war gegenüber dem Tuberculin das eigentümliche Verhalten, dass die Höhe der Reaktion etwa erst 36 Stunden nach der Injektion eintrat; danach stand sie dann ungefähr 2 Tage unter der Wirkung des Mittels, sie fieberte, die Atem- und Pulsfrequenz waren erhöht, gleichzeitig war die Pat. niedergeschlagen, missmutig, lag, ohne Speise zu sich zu nehmen, im Bett. Wenn das Reaktionsstadium vorüber war, war das Mädchen stets wieder aufgeräumt wie vorher. Zweimal bekam Pat. während des Reactionsstadiums Auswurf. Derselbe wurde von mir sehr genau auf T. B. untersucht, allein vergeblich, obwohl ich nicht nur viele gewöhnliche Präparate machte, sondern auch nach Biedert mit Kalilauge kochte und aus dem Sediment Präparate anfertigte.

Kurz nachdem diese Patientin zum ersten Male mit dem Kochschen Mittel behandelt worden war, machte ich am 3. Januar 1891 die ersten Blutpräparate. Bei der Zählung fand ich 5 Millionen rote und 12500 weisse Blutkörperchen in 1 cbmm, also ein Verhältnis von 400 : 1. In gefärbten Präparaten war das Blut von dem eines gesunden Mädchens in etwa demselben Alter ebenfalls nicht zu unterscheiden. Ich fand ungefähr 70 % polynucleäre farblose Elemente, 25 % Lymphocyten, und zwar waren die kleinen zahlreicher als die grossen, der Rest entfiel auf die Übergangsformen und eosinophilen Zellen, welche letzteren besonders spärlich vertreten waren. Bei den in kurzen Intervallen bis zum 6. Februar angestellten Blutuntersuchungen (es wurden fast regelmässig einen Tag um den anderen Trockenpräparate gemacht und etwa alle 8 bis 14 Tage Zählungen vorgenommen), fand sich, dass die Zahl der roten Blutkörper-

chen nur geringen Schwankungen unterworfen war, zwischen 5 Millionen und 4 800 000, Schwankungen, die man wohl auf Rechnung der unvermeidlichen Fehler und der physiologischen Schwankungen setzen kann; das Bild der weissen Elemente änderte sich aber vollständig. Am 13. Januar, an welchem Tage sich bei der Patientin nach der vierten Injektion eine Bronchopneumonie zeigte, trat eine hochgradige Leukocytose auf, so dass das Verhältnis der roten zu den weissen Blutkörperchen auf 200 : 1 sank. An dieser Vermehrung der weissen Elemente waren hauptsächlich die Lymphocyten beteiligt, grosse und kleine, und zwar kamen 5 grosse auf 1 kleinen Lymphocyt. Diese akute Lymphocytose ist nach Virchow als eine Folge der entzündlichen Reizung von Lymphdrüsen und verwandten Organen aufzufassen, er sagt[3]):

„Gehen wir einen kleinen Schritt weiter in dies pathologische Gebiet hinein, so treffen wir leukocytotische Zustände in der ganzen Reihe aller Erkrankungen, welche mit Drüsenreizung compliziert sind, und bei welchen die Reizung nicht zu einer Zerstörung der Drüsensubstanz führt. Im Verlaufe einer Scrofulosis, bei deren einigermassen ungünstigem Verlaufe die Drüsen zu Grunde gehen, sei es durch Ulceration, sei es durch käsige Eindickung, Verkalkung u. s. f., kann eine vermehrte Aufnahme von Elementen in das Blut nur so lange stattfinden, als die gereizte Drüse überhaupt noch leistungsfähig ist oder existiert; sobald aber die Drüse abgestorben, käsig geworden oder zerstört ist, so hört auch die Bildung von Lymphzellen und damit die Leukocytose auf. Jedesmal dagegen, wo eine mehr akute Form von Störung besteht, welche mit endzündlicher

[3]) Virchow, Cellular-Pathologie. Berlin 1871. S. 230.

Schwellung der Drüsen verbunden ist, findet eine Vermehrung der farblosen Körperchen im Blute statt. So im Typhus, wo so ausgedehnte markige Schwellungen der Unterleibsdrüsen auftreten, so bei Krebskranken, wenn Reizung der Lymphdrüsen eintritt, so im Verlaufe jener Prozesse, welche man als Eruption des malignen Erysipels bezeichnet, und welche so frühzeitig schon mit Drüsenanschwellung verbunden zu sein pflegen. Das ist der Sinn dieser Vermehrung der farblosen Elemente, die zuletzt immer zurückführt auf die vermehrte Entwickelung lymphatischer Gebilde innerhalb der gereizten Drüsen."

Joas dagegen verwirft diese Annahme, dass die akute Leukocytose direkte Folge der Reizung sei, und hat kürzlich eine neue Theorie aufgestellt, er sagt[4]):

„Ich halte mich daher wenigstens für Frösche zu dem Schlusse berechtigt, dass der Entzündungsreiz nicht primär, der Auffassung von v. Limbeck entsprechend, eine entzündliche Leukocytose bewirkt, sondern dass primär vielleicht unter Beihilfe chemotactischer Wirkungen des Entzündungsreizes die Auswanderung der Leukocyten und erst sekundär im Anschlusse an diese Auswanderung die entzündliche Leukocytose eintritt."

Derselbe fährt auf S. 304 fort:

„Schliesst man sich dieser Auffassung über den Zusammenhang von Emigration und Leukocytose an, dann wird man wohl die endzündliche Leukocytose als einen Ausdruck der Regeneration von körperlichen Elementen des Blutes, die durch die Emigration aus demselben entfernt worden sind, ansehen können. Weshalb

---

[4]) Joas, Über entzündliche Leukocytose. Ziegler, Beiträge zur path. Anatomie und Pathologie. Jena 1891. X. Band S. 303.

aber diese Regeneration über das ursprünglich vorhandene Mass hinausschiesst und zu einer mehr oder minder beträchtlichen Vermehrung der regenerierten Gebilde führt, das zu entscheiden, muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Ich möchte bei dieser Gelegenheit nur noch erwähnen, dass in ganz analoger Weise auch die nach Aderlässen eintretende Regeneration der weissen Blutkörperchen zu einer beträchtlichen Leukocytose führen kann."

Diese akute Leukocytose ging in kurzer Zeit zurück, als die Injektionen mit dem Kochschen Mittel ausgesetzt wurden, so dass am Anfang Februar, also etwa nach zwei Wochen, wieder ein ganz normales Verhalten des Blutes vorhanden war, so dass es wohl keine Frage ist, dass die Leukocytose Folge der Injektionen war.

Während bei dieser Patientin lediglich eine akute Leukocytose Folge der Injektionen war, waren die Resultate der Untersuchungen bei zwei anderen viel interessanter.

Die eine von diesen Patientinnen, Meinke mit Namen, bot, als sie in die Charité kam, das Bild einer schon nicht mehr im Anfangsstadium stehenden Phthise. Auf der linken Seite in der Höhe der zweiten Rippe war durch die physikalische Untersuchung deutlich eine Caverne nachweisbar, die Patientin hatte reichlich den für Phthisiker charakteristischen Auswurf, in welchem ohne besondere Vorsicht leicht zahlreiche T. B. nachgewiesen wurden. Trotz der schon ziemlich vorgeschrittenen Phthise wurde Patientin auf ihren eigenen Wunsch mit Injektionen behandelt, auf welche sie stets sehr stark reagierte. Da jedoch sehr vorsichtig zu Werke gegangen wurde, erst nach mehreren Tagen die

Injektionen wiederholt wurden, so kam Patientin nicht etwa zurück, sondern erholte sich zusehends, so dass sie binnen 4 Wochen 7 kg zunahm.

Während auch bei dieser Patientin die Zahl der roten Blutkörperchen in geringen Grenzen schwankte, trat auch hier nach Beginn der Injektionen eine starke Leukocytose auf, und zwar waren hier hauptsächlich die grossen mononucleären Zellen, deren Protoplasma die ersten Spuren der neutrophilen Granulation zeigt, die sog. Übergangsformen, stark vermehrt. Allein 8 Tage später bot das Blut ein ganz anderes Aussehen, indem die eosinophilen Zellen so zahlreich auftraten, dass sie etwa den zehnten Teil der farblosen Elemente ausmachten.

Noch stärker war die Vermehrung der eosinophilen Elemente bei einer dritten 18jährigen Patientin, Helene Voss. Dieselbe will als Kind scrofulös gewesen sein und schon seit mehr als einem Jahre an quälendem Husten und reichlichem Auswurf gelitten haben. Bei ihrer Aufnahme wurde über der Lunge voller Schall konstatiert, nirgends fand sich eine Dämpfung, über dem rechten Unterlappen waren bronchitische Geräusche zu hören. Obwohl der Auswurf von mir sehr häufig untersucht wurde, auch nach Biedertscher Methode mindestens 20 Präparate angefertigt wurden, war es mir nicht möglich, T. B. nachzuweisen. Obwohl also bei dieser Patientin ebenfalls die Bedingungen nicht erfüllt waren, welche Koch für die Behandlung mit dem Tuberculin aufgestellt hat, so wurde doch auch bei ihr eine Probeinjektion vorgenommen und da diese keine Reaktion hervorrief, wurden die Injektionen wiederholt, weil es in der Gerhardschen Klinik öfter vorgekommen ist, dass Patienten erst auf grössere Dosen reagierten. So auch hier;

es stellte sich indessen bei der Patientin nach etwa dreiwöchentlicher Kur eine starke Bronchopneumonie ein, es traten asthmatische Anfälle auf, so dass die Behandlung mit dem Tuberculin, um der Patientin nicht zu schaden, eingestellt wurde.

Was nun die Blutuntersuchungen bei dieser Patientin betreffen, so ergab eine Zählung am 10. Januar 5200000 rote und 15 000 weisse Blutkörperchen in 1 cbmm, mithin ein Verhältnis von 350 : 1, und zwar waren die roten Blutkörperchen normal zu nennen, die Zahl der weissen setzte sich zusammen zum grössten Teil aus polynucleären, neutrophile Granulation führenden Zellen, während sehr wenige Lymphocyten und ganz selten eosinophile Zellen im Gesichtsfelde erschienen. Gleichzeitig mit dem Auftreten der asthmatischen Beschwerden vermehrten sich die eosinophilen Zellen ganz erheblich (die einzelnen Daten sind von Herrn Stabsarzt Dr. Grawitz in den diesjährigen Charité-Annalen angegeben), so dass das Blut ein Bild bot, wie es Herr Dr. v. Noorden, der sich viele Jahre schon mit Blutuntersuchungen befasst hat, nur bei leukämischen gesehen haben will.

Gleichwohl ist bei dieser wie bei der vorher erwähnten Patientin die Annahme einer Leukämie nicht zu rechtfertigen; es war kein Milztumor nachweisbar, eine Schwellung von Lymphdrüsen war nicht zu konstatieren, es fehlten die charakteristischen Knochenschmerzen, und schliesslich gingen die Veränderungen im Blute wieder zurück. Am 29. März bot das Blut der Meinke ein fast normales Aussehen, die eosinophilen Zellen bildeten etwa 2 % der farblosen Elemente, es waren nur die Lymphocyten vermehrt, und bei der Helene Voss, welche ich, nachdem sie aus der Charité entlassen war, in ihrer Wohnung noch längere Zeit beobachtete, und

bei der ich auch damals noch Blutpräparate anfertigte, zeigte sich, dass mit dem Kommen des Frühjahrs die lästigen Beschwerden nachliessen: der Auswurf wurde bedeutend geringer, der Husten quälte sie nicht mehr so und die Atembeschwerden legten sich; ebenso ging die Anzahl der eosinophilen Zellen bedeutend zurück.

Es ist nun noch erforderlich, die Ergebnisse der Blutpräparate bei anderen gespritzten Phthisikern und nicht mit Kochschem Mittel behandelten Patienten darzuthun.

Backhaus: Patient ist hereditär nicht belastet, er will als Kind Brustfellentzündung, Drüsenschwellung und später zweimal Lungenentzündung gehabt haben; als er am 14. November in die Charité kam, bot er folgenden Status: Schall über der rechten Lungenspitze etwas gedämpft, man hört daselbst mittelgrosse klingende Rasselgeräusche, links sind dieselben spärlicher. Er bot also das Bild einer beginnenden Phthise, auch fieberte derselbe nicht. T. B. wurden im Sputum nachgewiesen. Am 8. Januar wurde Patient zuerst mit Tuberculin behandelt, und zwar erhielt er damals 2 mmgr. Auf die ersten kleinen Dosen reagierte er nicht, erst als er 8 mmgr erhielt. Von da an trat stets nach dem Spritzen heftiges Fieber auf, während Puls- und Atmungskurve nicht in die Höhe gingen. Bis zum 18. April erhielt Patient 928 mmgr Tuberculin injiziert, dann wurde die Behandlung mit dem Kochschen Mittel ausgesetzt. Am 2. Juni 1891 wurde Patient auf Wunsch gebessert entlassen, er bot im wesentlichen denselben Status wie bei der Aufnahme. Am 10. Juni begab er sich wieder in die Charité, seitdem wird er mit Expektorantien behandelt, er hat bisher nicht wieder gefiebert.

Die Blutuntersuchungen ergaben bei dem Patienten: Am 19. I., d. h. im Beginn der Behandlung mit Tuberculin: geringe Leukocytose, vermehrt sind die polynucleären neutrophilen Elemente und die Übergangsformen, Lymphocyten sind sehr spärlich, eosinophile Zellen im Präparate nicht enthalten. Später nahm die Leukocytose zu, das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen sank auf 1 : 200. In der letzten Zeit fand ich, dass nur noch eine ganz geringe Leukocytose vorhanden ist, 1 : 300, und zwar sind auch jetzt noch die neutrophilen polynucleären Elemente vermehrt, es sind auch einige eosinophile Zellen im Präparate, jedoch nicht mehr als im Blute eines gesunden Menschen.

Wie bei diesem Patienten fand ich auch noch bei anderen eine mehr oder weniger erhebliche Leukocytose.

Borowski, bei welchem die Phthise ebenfalls noch im Anfangsstadium war, und der prompt auf das Tuberculin reagierte, bot folgenden Blutbefund: 6 Millionen rote Blutkörperchen, 24 000 weisse, mithin kam ein weisses auf 250 rote. Es sind kleine polynucleäre, neutrophile Granulation führende weisse Blutkörperchen vermehrt, während später eine grössere Form neutrophiler Zellen überwiegt.

Pagel bot das Bild einer starken Leukocytose, es waren 5 400 000 rote und 25 000 weisse Blutkörperchen in 1 cbmm, also ein Verhältnis von 1 : 216. Vermehrt waren hier polynucleäre neutrophile Zellen, Lymphocyten waren sehr spärlich und eosinophile Zellen nur sehr wenige im Präparat.

v. Salewsky wies erst geringe Schalldifferenzen über den Lungenspitzen auf, T. B. waren nicht gefunden, auf Tuberculin reagierte er jedoch. Sein Blut

war anfangs von dem eines gesunden Mannes nicht zu unterscheiden, er hatte 4 800 000 rote und 15 000 weisse Blutkörperchen in 1 cbmm, also weisse: rote = 1 : 320. Etwa 14 Tage später trat eine Leukocytose auf, so dass allmählich das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen auf 1 : 200 sank. Vermehrt war besonders eine kleine Form polynucleärer neutrophiler Zellen.

Es liegt mir nun noch ob, die Befunde anzugeben, welche bei Patienten, die nicht mit Tuberculin behandelt sind, konstatiert wurden.

Sack, ein 26jähriges Mädchen, hereditär nicht belastet, hatte bei ihrer Aufnahme folgenden Status: vorn rechts befindet sich eine Dämpfung unterhalb und oberhalb der Clavicula mit geringem Schallwechsel, hinten rechts im Bereiche der Scapula ebenfalls gedämpfter Schall. Über der rechten Spitze hört man scharfes Bronchialatmen und einzelne klingende Rasselgeräusche, im Sputum sind T. B. Sie hat 4 Injektionen erhalten, die erste am 7. Juli, sie hat jedoch auf alle vier nicht reagiert, im ganzen ist ihr 1,1 mmgr Tuberculin injiziert worden. Während ihres Aufenthaltes in der Charité hat sie nicht gefiebert. Da Patientin nicht reagiert hat, zähle ich sie wie die nächste zu denen, die nicht mit Kochschem Mittel behandelt sind. In 1 cbmm fand ich bei der Patientin 5 Millionen rote und 15 000 weisse Blutkörperchen, also ein Verhältnis von 1 : 330. An gefärbten Präparaten war nichts Besonderes zu sehen.

Voss, eine 40jährige, hereditär nicht belastete Frau, bot das Bild einer vorgeschrittenen Phthise, auf der linken Seite war zwischen der 1. und 3. Rippe deutlich eine Caverne zu diagnostizieren; dem entsprechend war

Patientin schon sehr kachektisch. Gleichwohl erhielt sie auf ihren Wunsch einige geringe Dosen Tuberculin injiziert, im ganzen hat sie bisher 0,8 mmgr in drei Dosen erhalten. Während Patientin in der Charité ist, schwankte ihre Temperatur zwischen 38,6 und 36, im grössten Teile der Zeit war sie unter 38, die Abendtemperatur ist etwa 1,5° höher als die Morgentemperatur. Bei dieser Patientin waren in 1 cbmm 5 Millionen rote und 20 000 weisse Blutkörperchen, so dass eine nicht unbeträchtliche Leukocytose zu konstatieren war. Bei gefärbten Trockenpräparaten fiel auf, dass viele von den roten Blutkörperchen missstaltet waren.

Brodhagen: Patient ist hereditär nicht belastet, beim Eintritt in die Charité wurde folgender Status gefunden: Auf der rechten Seite vorn voller Lungenschall, auf der linken Seite Dämpfung über der Fossa supra- und infraspinata. Die Auskultation ergiebt rechts überall normales Vesikuläratmen, links über der Fossa infraclavicularis abgeschwächtes Atmen ohne Nebengeräusche. Im Sputum sind T. B. nachgewiesen. Patient hat, während er in der Charité ist, bis auf die ersten 5 Tage nicht gefiebert, der Puls ist etwas beschleunigt. — Eine Blutzählung ergab 5 000 000 rote und 20 000 weisse Blutkörperchen, mithin verhielten sich die weissen zu den roten wie 1 : 250. Diese Leukocytose wurde an gefärbten Präparaten ebenfalls konstatiert; vermehrt waren die neutrophilen, polynucleären Zellen.

Zum Schlusse habe ich noch die Befunde bei zwei Patienten anzugeben, welche fieberten.

Gehrke, ein hereditär belasteter Mann, trat mit folgendem Status in die Charité ein: Schall in der

Fossa infraclavicularis dextra gedämpft und tympanitisch. Schall in der linken Fossa infra- und supraspinata und supraclavicularis kürzer als rechts. Links zieht sich eine grosse totale Dämpfung von vorn im ersten Interkostalraum schräg nach hinten und abwärts bis zum Dornfortsatz des 4. Wirbels. Die Dämpfung geht nach unten bis zu den Lungengrenzen, medianwärts geht sie in die Herzdämpfung über. Rechts über der ganzen Spitze Bronchialatmen mit vereinzelten grossblasigen trockenen Rasselgeräuschen. Links über der Dämpfung pleuritisches Reiben, über der Spitze verstärktes Vesikuläratmen. Patient hat, während er im Krankenhause ist, eine unregelmässige Fieberkurve gehabt, die Abendtemperatur betrug 2 bis 3° mehr als die Morgentemperatur, das Fieber stieg bis 39,4, Puls und Atmung waren dem entsprechend beschleunigt. — Eine Blutzählung ergab 5500000 rote und 27000 weisse Blutkörperchen in 1 cbmm, also ein Verhältnis von 1 : 200. Auch an gefärbten Präparaten war bis auf die Leukocytose nichts Besonderes nachzuweisen, vermehrt waren die polynucleären Elemente mit neutrophiler Körnung.

Kuhr, hereditär nicht belastet, trat mit folgendem Status in die Charité: Über der linken Fossa supraclavicularis ist der Schall kürzer, in der Fossa infraclavicularis bis zur 2. Rippe klanghaltiger Schall. Über der linken Seite bis zur Höhe der 4. Rippe Bronchialatmen mit feinblasigen klingenden Rasselgeräuschen. Während Patient in der Charité ist, fiebert er in 5 bis 8tägigen Intervallen, es gehen dann die Temperatur-, Atmungs- und Pulskurven in die Höhe. — Eine Blutzählung ergab 5 600 000 rote und 30 000 weisse Blutkörperchen in 1 cbmm, mithin verhielt sich die An-

zahl der weissen zu der der roten wie 1 : 190. Aus gefärbten Präparaten war zu ersehen, dass die polynucleären Elemente stark vermehrt waren.

Wenn ich nunmehr aus meinen Untersuchungen ein Facit ziehe, so ist zu sagen, dass Folge der Behandlung mit dem Kochschen Mittel eine mehr oder minder starke, akut auftretende Leukocytose ist, welche sich im allgemeinen von einer Leukocytose, wie sie bei Typhus, Sepsis und anderen Krankheiten auftritt, nicht wesentlich unterscheidet. Dass diese Leukocytose mit der Einwirkung des Tuberculins auf den Organismus zusammenhängt, lässt sich wohl nicht bezweifeln, denn sie trat immer nach dem Reaktionsstadium auf und ging wieder zurück, wenn die Injektionen ausgesetzt wurden. Allein auf diese Leukocytose kann nur wenig Wert gelegt werden, da bei fiebernden und öfter auch bei nichtfiebernden Phthisikern, ohne dass sie mit Tuberculin behandelt werden, eine Leukocytose vorkommt.

Die hohe Zahl der roten Blutkörperchen ist ebenfalls nichts Ungewöhnliches, denn dieselbe kommt bei allen Krankheiten vor, wo eine Abnahme der Körpersäfte stattfindet mit Ausnahme derjenigen, welche auf Chlorose und anderen Blutkrankheiten beruhen[5]).

Was nun die Vermehrung der eosinophilen Zellen bei den beiden Patientinnen betrifft, so wird durch sie den genauen Blutuntersuchungen ein grosser Teil ihres diagnostischen Wertes genommen. Bisher wurde allgemein die in der Schwarzeschen Dissertation vertretene Ansicht: das vermehrte Auftreten eosinophiler Zellen sei ein sicheres Anzeichen für beginnende Leukämie, solange dieselbe aus anderen Symptomen nicht zu

---

[5]) v. Hösslin, Münchner medizinische Wochenschrift 1890.

diagnostizieren sei, anerkannt, und dieselbe ist erst kürzlich wieder von v. Jaksch verteidigt worden, indem er angiebt[6]):

„Die Leukämie ist in ihrem Beginn — wenn Anamnese und klinische Symptome andere Erkrankungen ausschliessen lassen — nur an der Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute zu diagnostizieren."

Ehrlich selbst hat am Schlusse der Schrift „Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten[7]) am Schlusse seine Erfahrungen in fünf Sätzen zusammengefasst, wovon hier einige angeführt werden mögen:

„Bei allen akuten Leukocytosen sind nur die mono- und polynucleären Formen vermehrt, während die eosinophilen Zellen dem entsprechend scheinbar vermindert sind."

„Eine Vermehrung der eosinophilen Zellen deutet stets auf chronische Veränderungen der blutbereitenden Organe hin."

„Im leukämischen Blute ist die absolute Menge der eosinophilen Zellen stets — oft in hochgradigem Masse — vermehrt."

Hieraus geht hervor, dass jene Verfasser das Vorkommen von eosinophilen Zellen stets auf eine Erkrankung wichtiger Organe beziehen und leugnen, dass dieselben bei einer vorübergehenden Leukocytose vermehrt sein können, sie sind also der Ansicht, dass die Vermehrung der eosinophilen Zellen ein signum pessimum, ein signum imminentis mortis sei.

---

[6]) Deutsche medizinische Wochenschrift 1891 No. 11, S. 407.

[7]) Centralblatt für klinische Medizin 1880 No. 16.

Diesen pessimistischen Ansichten kann ich mich nicht anschliessen, denn ich habe, abgesehen von den beiden angeführten Fällen, eosinophile Zellen sehr stark vermehrt gesehen bei Asthmatikern und Malariakranken.

Ich schliesse mich daher der Ansicht, welche v. Jaksch an einer anderen Stelle[8]) ausgesprochen hat, an:

„Wenn gerade nach diesen Untersuchungen das Vorkommen von eosinophilen Körnchen in vermehrter Menge nicht unbedingt für eine beginnende Leukämie spricht, so dürfte dennoch für eine Reihe von Fällen der positive Ausfall einer derartigen Untersuchung den Arzt orientieren, dass es sich um eine beginnende Leukämie handelt."

Es ist also die Vermehrung der eosinophilen Zellen kein absolutes Kriterium für Leukämie, sondern sie macht nur den Arzt aufmerksam, dass vielleicht eine Leukämie eintritt.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Stabsarzt Dr. Grawitz für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundliche Beihilfe bei derselben, sowie Herrn Geheimrat Prof. Dr. Gerhardt für Überlassung des Materials meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

---

[8]) v. Jaksch, Klinische Diagnostik innerer Krankheiten mittels bakteriologischer, chemischer und mikroskopischer Untersuchungen, Wien und Leipzig 1889, S. 25.

Litteratur.

Schwarze. Über eosinophile Zellen. Inaugural-Dissertation. Berlin 1880.

Spilling. Über Blutuntersuchungen bei Leukämie. Inaugural-Dissertation. Berlin 1880.

Westphal. Über Mastzellen. Inaugural-Dissertation. Berlin 1880.

Charité-Annalen 1884.

Virchow. Cellular-Pathologie. Berlin 1871.

Ziegler. Beiträge zur pathologischen Anatomie und Pathologie. Jena 1891.

Münchener medizinische Wochenschrift.

Deutsche medizinische Wochenschrift.

v. Jaksch. Klinische Diagnostik innerer Krankheiten, mittels bakteriologischer, chemischer und mikroskopischer Untersuchungen. Wien und Leipzig 1889.

Centralblatt für klinische Medizin.

Thesen.

I.

Mathemathik ist für das Studium der Medizin eine unentbehrliche Hilfswissenschaft.

II.

Die Feuerbestattung ist der Beerdigung vorzuziehen.

III.

Die hohe Zange ist nur auf die strengste Indikation hin anzulegen.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Hans Bischoff, evangelischer Confession, Sohn des pensionierten Stations-Vorstehers A. Bischoff, wurde am 28. November 1867 zu Neu-Schönefeld bei Leipzig geboren. Seine wissenschaftliche Vorbildung erhielt er auf dem Kgl. Friedrich-Wilhelms-Gymnasium zu Berlin, welches er am 10. September 1887 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Am 22. Oktober desselben Jahres wurde er als Studierender in das Kgl. medizinisch-chirurgische Friedrich-Wilhelms-Institut aufgenommen. Vom 1. April bis 1. Oktober 1888 genügte er seiner Dienstpflicht mit der Waffe bei der 11. Kompagnie des Kaiser Alexander Garde-Grenadier-Regiments No. 1. Am 6. November 1889 bestand er die ärztliche Vorprüfung, am 7. Juli 1891 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte derselbe die Vorlesungen, Kliniken und Kurse nachfolgender Herren: Bardeleben, v. Bergmann, du Bois-Reymond, Burchard, Dilthey, v. Esmarch, Ewald, Fräntzel, Gerhardt, Glöckner, Goldscheider, Gurlt, Gusserow, Hartmann, v. Helmholtz, Henoch, Hertwig, Hirsch, v. Hofmann, Jolly, Israel, Jürgens, Köhler, Kossel, Kundt, Leuthold, Leyden, Liebreich, Liman, Martius, Olshausen, Oppenheim, Renvers, Salkowski, Siemerling, Schulze, Schweigger, Schwendener, Schweninger, Sonnenburg, R. Virchow, Waldeyer, Winter, Wittmack.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht Verfasser seinen ehrerbietigen, tiefgefühlten Dank aus.